Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Direktor Professor Dr. Kehrer).

Zur Frage der traumatischen Entstehung des Cushing-Syndroms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Vorgelegt von
Gerhard Bookjans
(approbierter Arzt)
aus Hamstrup i. O.

1938

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. April 1938.

Dekan: Prof. Dr. Heiderich
Berichterstatter: Prof. Dr. Kehrer
und Prof. Dr. Klinge

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Im Vorderlappen der Hypophyse finden sich drei verschiedene Zellgruppen, die nach ihrer färberischen Eigenart als die eosinophilen, basophilen und chromophoben Zellen bezeichnet werden. Die chromophoben werden auch Hauptzellen genannt. Die eosinophilen und basophilen Zellen haben beide eine wichtige, allerdings erheblich verschiedene innersekretorische Bedeutung.

Bei der Fröhlichschen Krankheit (Dystrophia adiposogenitalis) wird häufig ein Hauptzellenadenom gefunden. Das Auftreten der Dystrophia adiposogenitalis wird darauf zurückgeführt, daß das sehr umfangreiche chromophobe Adenom zu einem Druckuntergang des Vorderlappens führt, und somit die funktionstüchtigen eosinophilen und basophilen Zellen zerstört.

Die von Marie im Jahre 1884 zuerst beschriebene Akromegalie geht stets mit einem eosinophilen Adenom einher. Cushing hat 1932 ein weiteres Krankheitsbild beschrieben das er auf ein abnormes Wachstum und vermehrte hormonale Tätigkeit der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens zurückführt. Die Krankheit kommt bei Frauen ungleich häufiger vor als bei Männern. Es werden vorzugsweise jugendliche Individuen betroffen.

Die hauptsächlichsten, dieses nach Cushing benannten Krankheitsbildes, sind folgende:

Fettsucht, die unter Freilassen der Extremitäten in erster Linie das Gesicht in Form des Vollmondgesichts und die Unterbauchgegend befällt. Bei Frauen Hypertrichosis am Rumpf und im Gesicht. An der Haut vorwiegend in der Hüftgegend, eigenartige, bläulich gefärbte, dunkle Hautstreifen, „Striae distensae". Am Knochensystem fällt häufig eine Osteoporose auf. Genitalstörungen (Amenorrhoe und Impotenz) Hochdruck, Polyurie, Akrozyanose und Cyanose des Gesichts, Neigung zu Haut- und Netzhautblutungen, gehören mit zum Krankheitsbilde.

Nicht immer zeigt das Krankheitsbild sämtliche der aufgezählten Erscheinungen. Bloß die Fettsucht, die in ganz ty-

pischer Weise das Gesicht, Nacken und Rumpf befällt, und die oben beschriebenen Striae in der Haut treten mit großer Regelmäßigkeit wieder und verleihen dem Kranken ein ganz charakterstisches Aussehen.

Alle diese Störungen werden von Cushing mit dem Vorhandensein eines basophilen Adenoms des Hypophysenvorderlappens und dessen Auswirkung in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Cushing spricht auch von einem basophilen Hyperpituitarismus, so wie es sich bei der Akromegalie um eine vermehrte Funktion der eosinophilen Epithelien des Hypophysenvorderlappens handelt, eine andere Form von partiellen Hyperpotuitarismus. Die Cushingsche Krankheit ist aber nicht etwa das Gegenstück zur Akromegalie, dies wäre vielmehr die sog. Akromikrie oder die Dystrophia osteogenitalis Brusch.

Bald nach der Veröffentlichung von Cushing sind jedoch Zweifel darüber entstanden, ob tatsächlich das basophile Adenom des Hypophysenvorderlippens immer und allein für die Entstehung des beschriebenen Krankheitsbildes verantwortlich zu machen ist. Cushing selbst hat nur in einem Teil der von ihm veröffentlichten Fälle ein basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens finden können. Bauer wies darauf hin, daß die gesamten klinischen Erscheinungen der Cushingschen Krankheit auch beim Interrenalismus vorkommen können, ohne daß die Hypophyse verändert sein braucht. Bauer stützt diese Ansicht auf pathologisch anatomische und Operationsbefunde. Als möglich gibt jedoch Bauer die Wirkung eines die Nebenniere stimulierenden, kortikotropen Hormons zu. Er nimmt dabei einen Zusammenhang insofern an, als das kortikotrope Hormon möglicherweise durch die basophilen des Vorderlappens der Hypophyse produziert wird. Unter dem Einfluß dieses Hormons könnte es dann zur Nebennierenrindenvergrößerung und dadurch sekundär zu den Symptomen des Interrenalismus kommen. Bauer spricht also von einem sekundären Interenalismus im Gegensatz zum primären.

Eine Anschauung geht nun dahin, daß die Basophilenzunahme und damit auch die basophilen Adenome nur eine sekundäre Reaktion des Hirnanhanges sind, welche sich bei Fettsucht, bei Nebennierenrindenhypertrophie, bei aterieller Hypertension, einstellen kann und einen kompensatorischen Vorgang bedeuten soll (Kraus). Weil die Basophilenzunahme bei ganz verschiedenen Störungen auftritt, will Kraus in ihr

ein sekundäres Ereignis erblicken. Weitere in der Literatur niedergelegte Angaben lassen ebenfalls berechtigten Zweifel daran aufkommen, daß dieses Krankheitsbild nur bei einem basophilen Vorderlappenadenom vorkommt. Es sind auch autopisch typische basophile Adenome der Hypophyse gefunden, ohne daß klinisch auch nur ein Symptom von Morbus Cushing vorgelegen hat.

Hornek sah in 3 Fällen ganz verschiedenartige Befunde. Im ersten Fall bestand eine vollkommene zystische Degeneration der Epiphyse ohne Tumor, beim zweiten ein eosiniphiles Adenom des Hypophysenvorderlappens und schließlich beim dritten eine Hufeisenniere und sonstige Anomalien an den Blutdrüsen, aber keine Vermehrung der Basophilen des Hypophysenvorderlappens.

Simonds hat bei zwei typischen Fällen der nach ihm benannten hypophysären Kachexie ein großes basophiles Adenom gefunden.

Voss beobachtete neuerdings fünf Fälle von Schizophrenie bei denen in vier Fällen vor dem ersten Krankheitsschub, bei dem fünften Fall vor dem zweiten Schub eine sehr starke Gewichtszunahme bemerkt wurde. Bei der körperlichen Untersuchung fand sich in allen fünf Fällen eine Adipositas, die im Gesicht und am Stamm, unter Freilassen der Extremitäten, lokalisiert wir. Die Fettsucht entsprach also völlig dem beim Morbus Cushing zu beobachtenden Fettverteilungstyp. Weiterhin bestand in allen Fällen eine Erhöhung des Blutdruckes, ohne daß eine ersichtliche Ursache für den Hochdruck festzustellen war. Bei diesen Fällen von schizophrenen Psychosen sind innersekretorische Anomalien nachweisbar, die unverkennbar an das Syndrom bei Morbus Cushing erinnern, ohne daß dabei Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines Tumors der Hypophyse zu finden waren.

Aehnliche Krankheitsbilder wurden auch von Nonne bei Lues beobachtet.

Aus der Vielseitigkeit der Befunde und Theorien, die sich aus der Literatur ergeben ist die Unklarheit ersichtlich, die über die Entstehung der Cushingschen Krankheit herrscht. Jedenfalls ergibt sich soviel, daß man von einer nosologischen Einheit bei der Cushingschen Krankheit nicht sprechen kann. Man wird daher besser vom Cushingschen Syndrom reden. Kehrer wies besonders darauf hin, daß es sich bei der sogenannten Cushingschen Krankheit um ein hypophysäres Syn-

drom handelt, wie es Akromegalie, Dystrophia-adiposigenitalis, Hochwuchs, Zwergwuchs, Magerkeit und Arachnodaktylie sind. Neben der Adenomatose des Hypophysenvorderlappens gehöre zum Cushing Syndrom offenbar auch eine solche der Nebennieren und vielleicht anderer innerer Drüsen. Da alle bekannten jener hypophysären Syndrome auch bei chronischen Entzündungen, besonders bei Lues, Encephalitis epidemica und Gefäßprozessen, vorkommen, sei es sehr wohl möglich, daß das Cushingsche Syndrom auch einmal nicht durch eine Geschwulst verursacht ist.

Es soll hier weiter nur die Frage interessieren, wann und unter welchen Bedingungen man das Cushingsche Syndrom auf ein Trauma zurückführen darf. Es existieren viele Beobachtungen über traumatisch entstandene Akromegalie und hypophysärer Kachexie. Auch gut beobachtete Fälle posttraumatischer Dystrophia adiposi-genitalis sind publiziert worden. Fast immer handelt es sich bei diesen posttraumatischen Krankheitsbildern um Verletzungen in der Hypophysengegend.

Schuhmacher berichtet neuerdings über „Dystrophia-adiposogenitalis nach Schädeltrauma".

Die 11jährige Bernadine B. die vorher als ein schwächliches und abgemagertes Kind beschrieben war, wurde beim Ueberqueren der Straße von einem Motorrad angefahren. Das Kind schlug mit dem Hinterkopf auf, war sofort bewußtlos und blutete aus Mund und Nase und Ohr. Die Bewußtlosigkeit blieb 7 Tage bestehen. In dieser Zeit ergab die Untersuchung des Nervensystems Steigerung aller Reflexe und einen rechtsseitigen Babinski. Die Röntgenaufnahmen des Schädels ließen eine Fraktur im linken Vorderhaupt erkennen. Nach 6 Wochen wurde das Kind beschwerdefrei entlassen.

Sofort nach der Entlassung fiel eine starke Gewichtszunahme mit besonderer Fettverteilung im Sinne der Fröhlischen Krankheit auf. In dem ersten Jahr nach dem Unfall hatte sie 23 Pfund an Gewicht zugenommen. Die Fettablagerung entsprach auch jetzt vollkommen dem oben erwähnten Fettverteilungstyp. Scham und Achselbehaarung fehlten vollkommen. Als subjektive Beschwerden wurden angegeben, starkes Durstgefühl (es trank am Tag 6 Liter Flüssigkeit und mehr) Polyurie, zeitweise Kopfschmerzen und Mattigkeit.

Es entwickelte sich also bei diesem Kinde nach Unfall mit wahrscheinlichem Schädelbasisbruch ein typisches Krankheitsbild der Dystrophia-adiposogenitalis mit Polyurie im Sin-

ne des diabetes insipidus. Die klinischen Erscheinungen weisen hier auf eine Verletzung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems hin.

Schumacher hat weitere 10 veröffentlichte Fälle posttraumatischer Dystrophie studiert und dabei festgestellt, daß es sich in allen diesen Fällen um eine Verletzung des Hypophysenzwischenhirnsystems handelt.

Einen interessanten Fall veröffentlichte Schaltenbrand:

Der bis dahin gesunde Arbeiter P. wurde im September 1933 überfallen und erhielt einen Revolverschuß in die linke Schläfenseite. Die Röntgenaufnahme ließ das Geschoß in der Tiefe des rechten Frontalhirns erkennen. Die anfangs vorhandene Lähmung des rechten Armes und Beines und die aphasischen Störungen gingen sehr bald zurück. Im Mai 1934 stellte sich Pat. wieder vor. Er hatte in letzter Zeit ständig sehr viel an Gewicht zugenommen. Sein Gewicht war von 60 kg bei der Entlassung auf 81 kg gestiegen. Die Untersuchung ergab eine starke Fettsucht, die vorzugsweise den Rumpf und auch das Gesicht befallen. Die Libido und die Potenz waren erloschen, die genitale Behaarung hatte sich vermindert.

Eine Röntgenaufnahme des Schädels ergab, daß sich das Geschoß nunmehr im 3. Ventrikel befand. Es wurde angenommen, daß das Geschoß, das bei der ersten Aufnahme sich noch in der Nähe der Ventrikelwandung befunden hatte, inzwischen durch Erweichungsprozesse seinen Halt verloren, in den Ventrikel gefallen und durch das Foramen Monroi in den 3. Ventrikel geglitten war.

Wir sehen an diesem Falle, daß mechanische Einwirkungen auf das Zwischenhirn genügen, um typische hypophysäre Ausfallerscheinungen zu erzeugen, wie sie beim Cushing-Syndrom beschrieben worden sind.

Im letzten Jahr hat Schilling einen Fall veröffentlicht, der in allen Symptomen das Typische des Cushingschen Syndroms zeigt. Bemerkenswert ist dabei, daß dieses Krankheitsbild sich nach einem Unfall mit wahrscheinlichem Schädelbasisbruch, den er mit 11 Jahren erlitt, entwickelte. Wenn darauf auch nicht näher eingegangen ist, so läßt Verfasser doch einen möglichen Zusammenhang mit dem Unfall zu.

Bei der Beurteilung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Trauma und dem vorliegenden Krankheitsbilde des Cushing Syndroms stehen folgende Punkte zur Erörterung.

1. War das Trauma geeignet eine irgendwie geartete Schädigung zu setzen, die für die Entstehung des Krankheitsbildes nötig ist?
2. Welcher Art müssen die Schädigungen sein und wo müssen sie angreifen?

Bevor zu dieser Frage Stellung genommen wird, soll zunächst ein eigener Fall vorgestellt und dann zusammengefaßt werden, was sich über die Entstehungsmöglichkeiten der Einzelsymptome, mit besonderer Berücksichtigung dieses Falles, aus der Literatur ergibt.

Pat. W. 24 Jahre, männlich.

Die Familienanamnese ergibt, daß der Vater an Lungenentzündung gestorben ist und daß die Mutter und 2 Geschwister gesund sind. Tuberkulose, Krebs oder Geisteskrankheiten sind in der Familie angeblich nicht vorgekommen.

Er selbst war als Kind und während der Schulzeit nie ernstlich krank. Er litt nicht an Bettnässen, Stottern oder Krampfanfällen. In der Schule kam er regelmäßig mit. Vor 2 oder 3 Jahren war er wegen einer Kieferhöhlenvereiterung in Krankenhausbehandlung. Er mußte deswegen operiert werden. Sonst ist er nie ernstlich krank gewesen. Keine Geschlechtskrankheiten, kein Alkoholmißbrauch.

Am 1. 10. 35 hatte er einen Unfall: Bei einem Möbeltransport, bei dem er als Beifahrer tätig war, geriet der Wagen ins Schleudern und fuhr gegen einen Baum. Er wurde dabei aus dem Wagen auf die Straße geschleudert, kann sich jedoch an alle diese Ereignisse nicht mehr erinnern, da er sofort bewußtlos war. Nach 4 Tagen kam er im Krankenhaus wieder zu sich. Er war inzwischen am Kopf operiert worden. Wie man ihm erzählte, hat er aus Mund und Nase geblutet. Ob Erbrechen bestand, ist ihm nicht bekannt. Im Krankenhaus wurde ein doppelter Schädelbruch festgestellt. Die Beschwerden wie Kopfschmerzen, die dauernd bestehen in der rechten Stirnseite und von hier aus nach hinten ziehen, behindern ihn auch heute noch in starkem Maße. Sie treten besonders stark bei leichter Anstrengung und beim Bücken auf. Beim Bücken und Hochsehen Schwindelgefühl mit Flimmern vor den Augen. Seit dem Unfall hat er ungefähr 50 Pfund an Gewicht zugenommen. „Das tut die Ruhe“ drückt Pat. sich aus. Dazu ist ihm aufgefallen, daß er immer sehr starken Durst hat und sehr viel Flüssigkeit zu sich nimmt. Nachts trinkt er z. B.

mindestens 1 Liter Wasser, das er sich abends auf das Nachtschränkchen stellt. Er muß auch häufig Urin lassen. Seine Libido und seine Potens sind fast erloschen. Im übrigen ist er beschwerdefrei.

Befund: Uebermittelgroßer kräftiger Körperbau, Gewicht 91 kg. Sehr guter Ernährungszustand mit allgemeiner Fettleibigkeit und besonderer Verteilung des Fettes im Gesicht, an den Hüften und an den Brüsten. Ueber beiden Darmbeinkämmen und von hier nach dem Bauch und zur Taille zu ausstrahlend, bestehen deutlich frische, blaurote Striaebildungen, von teilweise feinstreifiger, teilweise flächenhafter Form.

Kopf: Ueber beiden Stirnbeinen, rechts mehr als links, Druckempfindlichkeit. Die linke Gesichtshälfte ist deutlich weniger gut enwtickelt als die rechte. Geringgradige habituelle Schwäche des Lidschlusses und der Mundwinkelbewegungen. Die Zunge weicht im ganzen etwas unter Zittern nach links ab. Sie ist im übrigen frei. Gaumensegel wird links deutlich besser gehoben als rechts. Augenbewegungen frei, insbesondere kein Nystagmus. Die rechte Pupille ist deutlich größer als die linke, reagieren prompt auf Licht und Nahesehen. Cornealreflex beiderseits gleich und lebhaft. Im Gesichtsfeld keinerlei Einschränkung für Weiß und Farben. Sonst Hirnnerven o. B.

Brustkorb: Beiderseits gut gewölbt, bei der Atmung gleichmäßig sich ausdehnend. Ueber den Lungen normaler lauter, voller Klopfschall. Grenzen regelrecht, vesikuläre Atemgeräusche.

Herz: Grenzen regelrecht, Töne rein und regelmäßig. Der 2. Ton an der Spitze ist etwas betont. Aterien elastisch. Puls gut fühlbar etwa 72 Schläge in der Minute. Nach Bücken 80 Schläge in der Minute. Blutdruck 145/85 mm.

Abdomen: Am Abdomen ist die oben beschriebene Fettverteilung und Striaebildung besonders auffällig. Bauchdekkenreflexe rechts weniger lebhaft als links. Vasomotorische Erregbarkeit gesteigert, lang anhaltendes Hautnachröten.

Obere Extremitäten: Keine eindeutigen Abweichungen bezüglich Muskelspannung. Motilität und grobe Kraft beiderseits intakt. Radiusperiost Biceps und Tricepsreflexe beiderseits gesteigert, links im Effekt deutlich lebhafter als Rechts, ebenso Ulnarisreflex. Trömmersches Zeichen beiderseits, links mehr als rechts positiv.

Untere Extremitäten: Muskelspannung links etwas er-

höht, die grobe Kraft ist beiderseits gleich. P. S. R. links gegenüber rechts gesteigert, rechts ebenfalls sehr lebhaft.

Genitale: Im ganzen unterentwickelt, spärliche Behaarung.

Romberg: Geringgradiges Schwanken, Aquilibrieren, sonst o. B.

Fingernasen und Kniehackenversuch beiderseits gleich und sicher. Keine Störungen der Diadochokinese und Stereognosie. Beim Spreizen der vorgestreckten Finger feinschlägiger Tremor.

In psychischer Hinsicht etwas ängstliches, schreckhaftes Verhalten. Vorzeitige Ermüdbarkeit. Im übrigen unauffällig.

Grundumsatzbestimmung: Plus 4,6 %.

Hämogramm: Erythroc. 5 025 000 Leukoc. 7 200 Eos. 5 % Segm. 64 % Lymph. 28 % Mon. 3 %.

Liquor: Klar, Druck 180 mm Wasser. Pandy negativ, Nonne negativ. Zellzahl 2/3 Lymphoc. Gesamteiweiß 216 mgr. %. Wassermann Reaktion und Meineke negativ. Außer leichter Druckerhöhung normaler Liquorbefund.

Urin: 24 Std. Urin 3000 ccm. Spez. Gewicht 1010.

Die Untersuchung in der Universitätsfrauenklinik ergab keine vermehrte Ausscheidung des Hypophysenhormons.

Encephalographie: 110 ccm Liquor, 100 ccm Luft. Die Aufnahmen zeigen leichte Vergrößerung der Seitenventrikel, wobei der rechte Ventrikel noch in allen Teilen größer ist als der Linke. Der 3. Ventrikel ist ebenfalls vergrößert und zeigt einen ausgesprochenen Supraspinalrecessus. Vergrößerung der Hirnseitenkammern, geringe Verlagerung nach rechts, sowie verstärkte Luftzeichnung über der Oberfläche der rechten Stirnscheitelbeingegend.

Röntgenaufnahme des Schädels in 2 Ebenen: Im rechten Stirnbein ziemlich senkrecht verlaufende Bruchlinie, nach unten in das Dach der Orbita, nach hinten bis zum Scheitelbein übergehend.

Zusammenfassung:

Der Befund entspricht, wenn auch bei einem unvollständigen Krankheitsbilde, dem Syndrom bei basophilen Vorderlappenadenom nach Darstellung Cushing. Die hauptsächlichsten und typischen Symptome sind folgende:

1. Rasch fortgeschrittene, hochgradige Fettsucht mit besonderer Verteilung.

2. Die fast bei jedem Cushing beschriebenen eigenartigen Striae distensae.
3. Polyurie nach Art des hypophysären Diabetes insipidus.
4. Hypogenitalismus mit sexueller Impotenz.

Bei der Analyse der Einzelsymptome soll zuerst auf das Problem der Fettsucht eingegangen werden. Hinsichtlich des Wesens der verschiedenen Fettsuchtsformen, besonders der hypophysären, konnten in den letzten Jahren gewisse Anhaltspunkte gewonnen werden, die auf den stoffwechselpathologischen Mechanismus hinweisen.

Cushing selbst führt die Adipositas auf eine Störung der hypophysären Mechanismen zurück. Bauer weist auf den virilen Fettsuchtstyp hin und hebt hervor, daß es sich dabei um eine typische Anomalie handelt, die beim primären Interrenalismus beobachtet wird. Raab glaubt eine mangelhafte Lipoitrinwirkung für die Entstehung der Futtsucht verantwortlich machen zu können. Er konnte feststellen, daß bei ungenügender Lipoitrinwirkung der Blutfettgehalt steigt. Da man auch beim Cushingschen Syndrom verschiedentlich eine Erhöhung des Blutcholesteringehaltes nachweisen konnte, wäre damit eine Stütze dieser Hypothese gegeben. Kraus ist der Ansicht, daß die Fettsucht selbst die primäre Störung darstellt, die ihrerseits eine Vermehrung der Basophilen hervorruft. Untersuchungen von Berblinger haben ergeben, daß man bei hohen Graden von Adipositas stets eine vermehrung der Basophilen findet. Interessant sind die Untersuchungen von Schulze, der bei kastrierten Rattenweibchen nur dann eine Vermehrung der Basophilen feststellen konnte, wenn die Tiere fettsüchtig geworden waren. Von anderer Seite ist an der Hypophyse konstant eine erhebliche Basophilie des Vorderlappens festgestellt worden. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß man ja auch im Alter das Auftreten von Fettsucht beobachten kann (Greisenspeck).

Wie es beim Cushing Syndrom zu der typischen und zweifellos pathogonomischen Anordnung der Fettverteilung kommt, ist unklar. Voss nimmt an, daß die lipomatöse Tendenz hormonal gesteuert wird. Er denkt dabei an das Beispiel der Reithosenfettsucht bei der Fröhlichschen Krankheit, für deren typische Anordnung man einen Ausfall des Keimdrüsenhormons verantwortlich macht, das die lipomatöse Tendenz dieser Hautpartie regelt.

Was die unmittelbar beeinflussende Rolle der Hypophyse

bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck einer gewissen Eintönigkeit macht, so zeigt ein tieferes Eindringen doch sehr bald, daß im einzelnen so viele Verschiedenheiten bestehen, daß kaum ein Fall dem anderen in jeder Beziehung gleicht. Nur in einem Punkte besteht absolute Uebereinstimmung, daß eine Strukturveränderung der Niere nicht vorliegt. Die Veränderungen betreffen fast stets Teile des Zwischenhirns oder der Hypophyse. Die beobachteten Veränderungen sind aber im einzelnen außerordentlich mannigfaltig. Es ist deshalb auch nicht verwunderlich, daß nur langsam eine Einigung zwischen den beiden Theorien erzielt wird, von denen die eine der Hypophyse, die andere dem Zwischenhirn die Hauptrolle zuschreibt. Wenn wir somit in den letzten Jahren insofern zu einem gewissen Abschluß gekommen sind, als wir uns über die Lokalisation der Krankheit gewisse konkrete Vorstellungen machen können, so ergeben sich doch bei der Betrachtung des klinischen Bildes neue Schwierigkeiten. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß das klinische Bild der Polyurie nur so lange einfach erscheint, als wir an dem groben äußeren Merkmal haften bleiben. Sobald man aber in das Wesen der krankhaften Vorgänge einzudringen versucht, stößt man auf Schwierigkeiten, die um so größer werden, je größer die Anzahl der Fälle ist die man zu beobachten hat.

Die Betrachtungen der autopischen Befunde, die morphologischen und experimentellen Untersuchungen bei einer Störung im Sinne des Diabetes insipidus, sind nicht in der Lage uns eine genaue Vorstellung von der Polyurie zu geben. Sie zeigen uns aber, daß sowohl Hypophyse als auch Zwischenhirn, und nur diese zum Ausgangspunkt der Erkrankung werden können.

Jedem Kliniker ist das Vorkommen von Genitalstörungen bei hypophysären Krankheiten bekannt. Wenn man den Hirnanhang und das Zwischenhirn mit gewissen Teilen desselben, als funktionell zusammengehörend und so als ein einheitliches System auffaßt, so wird klar, daß sowohl bei einer partiellen oder vollständigen Unterfunktion des Hirnanhanges als auch bei schwerer Schädigung der nervösen Zentren am Zwischenhirnboden genitale Störungen auftreten können. In dem einen Falle würden die von Zondek als die übergeordneten Sexualhormone angesehenen Inkrete nicht in ausreichender Menge gebildet oder überhaupt nicht gebildet. In dem anderen Falle würden diese Inkrete zwar vorhanden sein, aber keinen Angriffspunkt für ihre Wirkung haben. Dieses

müßte auch eintreten, wenn die Verbindung zwischen Hirnanhang und den nervösen Zentren am Zwischenhirnboden unterbrochen ist. Man darf heute annehmen, daß die Inkrete der Hypophyse wenigstens unter physiologischen Bedingungen nicht unmittelbar in das Blut im Vorderlappen übertreten, sondern durch den Hinterlappen und durch den Hypophysenstiel zu den erwähnten nervösen Zentren gelangen.

Die Erklärung der Genitalstörungen beim Cushing-Syndrom gestaltet sich ziemlich schwierig. Die genitale Dystrophie bei Hauptzellenadenom und bei eosinophilen Adenomen sind leichter zu erklären, weil die Vermehrung dieser Epithelformen die basophilen verdrängt, von der wir annehmen, daß sie die gonatropen Wirkstoffe hervorbringen. Cushing sieht aber in den basophilzelligen Adenomen den morphologischen Ausdruck eines partiellen Hyperpituitarismus.

Darnach müßte man auch eine erhöhte Tätigkeit der Elemente erwarten, von der wir annehmen, daß sie die übergeordneten Sexualhormone hervorbringen. Wir sehen, daß die Wirkung dieser Inkrete des Vorderlappens auf die sexuellen Vorgänge ziemlich unklar ist. Bekannt ist nur, daß kleine Prolanmengen die Spermiognese fördern, große sie schädigen. Eine stark vermehrte Prolanausscheidung ist auch beim Cushing-Syndrom nur selten beobachtet worden. Die Auffassung, daß der Hypogenitalismus eine unmittelbar mit den basophilen des Hypophysenvorderlappens zusammenhängende Störung ist, erscheint vorläufig noch wenig befriedigend. Vielleicht wird man auch der sekundär veränderten Nebenniere eine übergeordnete Stellung beimessen dürfen. Ein Zusammenhang mit hypophysären Mechanismen, vielleicht auch im Sinne der Auslösung wird auch auf Grund der in mehreren Fällen erzielten guten Röntgenbestrahlungserfolge kaum abzuleugnen sein. Wenn wir diese vielfach noch umstrittenen Möglichkeiten betrachten, so fällt es nicht schwer anzunehmen, daß eine Gleichgewichtsverschiebung in diesem Sinne auch einmal durch ein Trauma der Hypophysen-Zwischenhirngegend in Gang gesetzt werden kann.

Beim Abschluß der Betrachtungen der Entstehungsmöglichkeiten der Einzelsymptome ist es notwendig, auf die damit zusammenhängenden hormonalen Probleme kurz einzugehen.

Jores trennt die Hormone des Hypophysenvorderlappens in die basophile und eosinophile Gruppe. Zu der eosinophilen Gruppe zählt er u. a. das Wachstumshormon, das thyreotrope und das kontrainsuläre Hormon, zu der basophilen

Gruppe das gonatrope, kortikotrope sowie das Pigment und Stoffwechselhormon. Das den Basophilen entstammende kortikotrope Hormon wurde schon vorher erwähnt. Es soll stimulierend auf die Nebennieren wirken. Jores hat es auch in 5 Fällen von Morbus Cushing vermehrt nachweisen können. Wenn dem kortikotropen Hormon wirklich die Bedeutung zukommt, die Jores und auch Bauer annehmen, so wäre damit eine zu einfache Erklärung des Cushingschen Syndroms im Sinne der Bauerschen Hypothese gegeben, der begründet: „Meiner Ueberzeugung nach stellt das Cushingsche Krankheitsbild einen von der Hypophyse durch Ueberproduktion des innerrenotropen Hormons zustandegekommenen sekundären „Interrenalismus" dar."

Dabei ist aber nicht zu vergessen, daß längst nicht in allen Fällen von Cushingscher Krankheit die mit einem Nebennierentumor einhergehen, eine Vermehrung der basophilen des Hypophysenvorderlappens vorhanden ist wie umgekehrt auch bei einem basophilen Hypophysenvorderlappenadenom nicht immer Nebennierenveränderungen nachweisbar sind. Pathologisch anatomisch scheint somit noch kein genügend gesicherter Beweis für die vermehrte Entstehung und für die Wirkungsweise des kortikotropen Hormons vorhanden zu sein. Möglicherweise kann bei einer anatomisch nicht nachweisbaren Vermehrung der basophilen Zellen und färberisch nicht veränderten Reaktion der Zellen diese doch eine gesteigerte endokrine Tätigkeit entfalten. Offenbar bestehen aber doch enge Wechselwirkungen zwischen Hypophyse, Zwischenhirn und anderen innersekretorischen Drüsen. Vielleicht auch innerhalb der Zellsysteme des Hypophysenvorderlappens untereinander.

Jores selbst warnt davor, ein so komplexes Krankheitsbild mit der Ueberproduktion nur eines einzigen Stoffes in Zusammenhang zu bringen. Er hat gezeigt, daß die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Nebenniere sich nicht auf das Melanophoren- und auf das blutdrucksteigernde Hormon beziehen, sondern wahrscheinlich den Gesamtkomplex der Hinterlappenhormone mit umfassen.

Das Melanophorenhormon reguliert nach Ansicht von Jores den Pigmentstoffwechsel. Er glaubt speziell die basophilen Zellen für die Bildung dieses Hormons verantwortlich machen zu können. Von anderer Seite wird aber auch auf den Hinterlappen als mögliche Bildungsstätte hingewiesen.

Das von Raab entdeckte Fettstoffwechselhormon wurde

bereits erwähnt. Ein sicherer Zusammenhang zwischen den Basophilen einerseits und dem Fettstoffwechselhormon andererseits ist auch noch nicht erwiesen. Die Ergebnisse der Hormonforschung sind noch nicht sicher genug, um die Pathognese des Morbus Cushing zu klären.

In seinen Tierexperimenten konnte Raab nach operativer oder pharmakologischer Ausschaltung der diencephalen Stoffwechselzentren (Tuber cinereum) ebenfalls einen fehlenden Lipoitrineffekt feststellen. Darnach könnte man sich auch die hormonelle Genese der Fettsucht durch die Annahme einer primären Störung der hypothalamischen Angriffspunkte des Lipoitrins vorstellen. An diese Möglichkeit muß auch in unserem Falle gedacht werden, denn der Befund weißt ja auf eine Schädigung dieser Hirngebiete hin.

Die typische Fettverteilung beim Morbus Cushing ist dadurch aber auch keineswegs geklärt.

Will man die Pathognese des Morbus Cushing einer Klärung näher bringen, so darf man die Uebereinstimmung in vielen Einzelsymptomen und auch die Aehnlichkeit mit dem interrenal bedingten Virilismus, und zwar der mit Fettsucht einhergehenden Form, nicht übersehen. Das Vorkommen einer großen Reihe ganz analoger Veränderungen beim Cushingschen Syndrom und anderen hypophysären Syndromen spricht dafür, daß wir dieses Krankheitsbild nicht mit einer einzigen Drüse in Zusammenhang bringen können. Allgemein darf man sagen, daß hier die hypophysäre Komponente in Vordergrund steht.

Wenn sich auch die Analyse der Störungen in unserem Falle teilweise sehr schwierig gestaltet, so weisen sie doch alle auf das Gemeinsame, das Hypophysenzwischenhirnsystem hin. Alle aufgezählten Symptome zeigen ohne weiteres das typische eines Cushing Syndroms und wie es auch aus vielen klinischen Einzelbeschreibungen hervorgeht.

Auf Grund der von W. vorgelegten Photographien und des vor 2 Jahren angefertigten Gutachten kann als sicher angesehen werden, daß sich diese Störungen erst im Anschluß an den erlittenen Unfall eingestellt haben. Die Schwere des Unfalls und der klinisch-röntgenologische Befund weisen bestimmt auf eine Schädigung bestimmter Hirngebiete, vor allen auf die Hypophysengegend und die rechte Stirnseite hin. Anderseits geht aus der Analyse der Einzelsymptome, wenn sie sich auch vielfach sehr schwierig gestaltet, klar hervor, daß

wir die Ursache dieser Störungen im Hypophysen-Zwischenhirnsystem suchen müssen. Man wird also sagen dürfen, daß die Störungen, die beim Cushing Syndrom einen Teil der Symptome bestimmen auch einmal durch ein Trauma der Hypophysengegend in Gang gesetzt werden können. Ich komme zu der Auffassung, daß es sich beim Cushing Syndrom nicht, wie verschiedentlich angenommen um sekundäre Hypophysenveränderungen handeln kann, sondern daß hier ein primär pathologischer Prozeß des Hypophysen-Zwischenhirnszstems vorliegen muß, von dem aus allerdings über dem Weg der Nebennieren Erscheinungen ausgelöst werden können, die zum Internrenalismus gehören. Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennieren hat auch zu der therapeutischen Folgerung geführt, nicht nur die Hypophyse, sondern auch die Nebennieren gleichzeitig zu bestrahlen. Dies würde noch mehr berechtigt sein, wenn sich die Kehrersche Angabe bestätigte, daß die Vermehrung der basophilen Zellen auch in den Nebennieren und vielleicht anderen innersekretorischen Drüsen vorkommt.

Das Primäre bei der Auslösung dieser Erscheinungen wird man aber im Hypophysen-Zwischenhirnsystem suchen müssen. Hirnanhang und Zwischenhirn stellen ein zusammengehörendes System dar, das in seinen Teilen erkranken oder funktionell gestört, oder als ganzes erkrankt sein kann. Auch das Zwischenhirn ist ein wichtiges vegetatives Zentrum und seine Beziehungen zur Hypophyse sind offenbar so eng, daß sie die Unterscheidung zwischen einer primären Läsion des einen oder des anderen erschwert.

Die Beziehungen zwischen der gestörten Tätigkeit des Hypophysenzwischenhirnsystems und der abgeänderten Struktur seiner Teile sind uns in den letzten Jahren schon viel klarer geworden. Nicht zuletzt hat dazu die Pathophysiologie und pathologische Morphologie beigetragen. Anderseits zeigen sie uns aber, daß wir die Ergebnisse der experimentellen Forschung im Verein mit den symptomatologischen Feststellungen und funktionellen Störungen am Krankenbett gleichwertig berücksichtigen müssen. So verschieden die Wege auch sind, am Ende müssen sie doch zusammenführen, bis es gelingt, die verbindende Brücke zu finden und jener überwollenden Natur auf die Spur zu kommen, durch die die klare polare Ordnung im Körper verkehrt wird.

Zum Schluß möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Professor Dr. Kehrer für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die gebotene Unterstützung herzlich zu danken.

Literatur-Verzeichnis.

Bauer: Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Kl. 1924, Nr. 37/3, Ueber die Bedeutung der basophilen Zellen des menschlichen Hirnanhanges auf Grund morphologischer Studien. Med. Kl. Kl. 1928, Nr. 16/17.

Berblinger: Die Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. Kl. Wschr. 1932, S. 1328.

Berblinger: Hypophyse und Keimdrüsen. Kl. Wschr. 1932, Nr. 32, S. 1329. Zur Kenntnis der Cushingschen Krankheit. Med. Kl. 1936, Nr. 27, 28, 29. Nervenarzt. 1936. H. 7 und 8. Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Handbuch der inneren Sekretion von Hirsch. 1932.

Curschmann: Med. Welt 1936. Nr. 16. Hypophysäre Oligurien.

Cushing: Intrakremielle Tumoren. Monographie Julius Springer. Berlin 1935.

Engel: Sexualhormone und Hypophysenwachstum. Kl. Wschr. 1934, Nr. II, S. 1540.

Grassheim: Ueber den Zusammenhang zwischen Unfall, Erysipel und zentraler Fettsucht. Deutsche Med. Wschr. 1930, Nr. 38, S. 1617.

Horneck I.: Disk. Bemerk. in der Sitzg. der Ver. f. wissensch. Heilk. Königsberg. 1936, Z. klin. Med. 129, H. 2.

Jores: Ueber Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing. Kl. Wschr. 1935, Nr. 38.

Jores: Welche Schlüsse lassen sich aus einer mit menschlichen Harn positiven Melanophorenhormon ziehen? Kl. Wschr. 1936, S. 1348, u. 1431.

Kehrer, F.: Disk. Bemerk. in der Sitzg. der med. naturw. Gesellschaft Münster. Münch. med. Wschr. 1936, Nr. 18, S. 749.

Kraus, E. J.: Morbus Cushing, Konstitutionelle Fettsucht und interrenaler Virilismus. Kl. Wschr. 1934, S. 487.

Kup, J. v.: Ein Beitrag zur Funktion der Wirbel bei Cushing'scher Krankheit in einem Falle von basophilen Adenom der Hypophyse. Münch. Med. Wschr. 1936. S. 1527.

Meyer-Bisch: Diabetes insipidus. Neue deutsche Kl. Bd. II, S. 604.

Nonne: Syphilis und Nervensystem. Karzer, Berlin 1921.

Raab: Fettstoffwechselhormone. Kl. Wschr. 1934, S. 281.

Schaltenbrand, G.: Hypophysäre Insuffizienzerscheinungen nach Geschoßwanderung in den 3. Ventrikel. Nervenarzt. 1936. H. 1, S. 1—8.

Schapiro: Hypophysenvorderlappen und männlicher Genitalapparat. Deutsche Med. Wschr. 1930, S. 1605.

Schilling: Striae distensae als hypophysäre Symptom bei basophilem Vorderlappenadenom (Cushingschen Syndrom) und bei Arachnodaktylie (Manfauschen Symptomenkomplex) mit Hypophysentumor. Med. Welt. 1936, Nr. 6, 7 und 8, S. 183, 219, 259.
Ein typischer Fall von Cushing-Syndrom. Med. Welt. 1936, Nr. 30.

Schmidt: Beitrag zum Cushingschen Syndrom. Kl. Welt. 1936, S. 1437.
Starlinger: Pneumocephalus corticalis und Diabetes insipidus. Physiol. neurol. Wschr. 1933, S. 575.
Zondek: Hormonuntersuchungen. Kl. Wschr. 1936, S. 245, 399, 679, 1207.
Voss H.: Morbus Cushing Fortschr. d. Neurol. u. Psychiat. 1936 Nr. 5. S. 213.
Horneck: Ueber das Auftreten und Entstehen der Striae cutaneae distensae. Med. Welt 1936, S. 1071.
Schumacher: Dystrophia adiposogenitalis nach Schädeltrauma. Deutsch. Med. Wschr. 1936 S. 1648.
Simonds: zit. nach Berblinger. Zur Kenntnis des Morbus Cushing. Med. Welt. 1936 S. 889, 923, 964.

Lebenslauf.

Am 13. September 1907 wurde ich, Gerhard Bookjans, als Sohn des Wagenbauers Gerhard Bookjans zu Hamstrup bei Lastrup geboren. Dort besuchte ich auch die heimatliche Volksschule und später das Realgymnasium zu Cloppenburg, wo ich Ostern 1929 das Zeugnis der Reife erhielt. Anschließend studierte ich 11 Semester Medizin in Münster. Im Januar 1935 bestand ich dort das Medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich dann 4 Mon. an der Landes-Heil- und Pflegeanstalt in Wehnen bei Oldenburg tätig. Seit Mai 1935 bin ich ununterbrochen auf der inneren und gynäkologischen Abteilung des Marienhospitals in Herne beschäftigt.